

Vaskulär morfologi hos barn i 5-årsåldern med avvikande kroppsstorlek vid födseln

Sanna Suonsyrjä

Medicine kandidat

Helsingfors 20.11.2019

Avhandling

sanna.suonsyrja@helsinki.fi

Handledare: Docent Taisto Sarkola och MD Johnny Sundholm

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos – Institution – Department Clinicum, Nya barnsjukhuset	
Tekijä – Författare – Author Sanna Suonsyrjä			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Vaskulär morfologi hos barn i 5-årsåldern med avvikande kroppsstorlek vid födseln			
Oppiaine – Läroämne – Subject Pediatrik			
Työn laji – Arbetets art – Level Fördjupade studier	Aika – Datum – Month and year 20.11.2019	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 30	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Bakgrund: Tillväxtstörning under fosterutvecklingen har visats vara associerad med uppkomsten av hjärt- och kärlsjukdomar senare i livet. Tidigare studier har påvisat ett samband mellan förtjockade artärväggar och förekomsten av kardiovaskulära riskfaktorer i familjen. Syftet med denna studie var att undersöka ifall avvikelser i artärväggen kan ses hos barn i förskoleåldern med avvikande kroppsstorlek vid födseln.</p> <p>Metoder: Detta är en uppföljningsstudie på 90 barn i 5-årsåldern som tidigare undersökts i nyföddhetsstadiet. I gruppen ingick barn med normal, låg och hög födelsevikt. Vi undersökte vaskulär morfologi och fysiologi i halspulsådern, överarmsartären, strålbensartären och lårbensartären med högresolutionsultraljud (25-55 MHz). Dessutom undersöktes barnens kroppsstorlek och blodtryck.</p> <p>Resultat: Alla artärers lumendiameter (LD) samt tjockleken på överarmsartärens och lårbensartärens kärlväggar korrelerade med fettfri massa. För de flesta vaskulära dimensioner försvann skillnaden mellan barn med normal, låg och hög födelsevikt efter justering för kön, ålder och fettfri massa, med undantag av strålbensartärens, överarmsartärens och lårbensartärens LD. Inget statistiskt signifikant samband konstaterades mellan de vaskulära dimensionerna och blodtryck.</p> <p>Konklusion: Resultaten indikerar att den största prediktorn för vaskulära dimensioner hos barn i 5-årsåldern är fettfri massa och att variationer i vaskulär morfologi främst är relaterad till kroppstillväxt. Inga tecken på avvikande kärlmorfologi hos barn med avvikande kroppsstorlek vid födseln kunde påvisas.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Artärväggstjocklek, födelsevikt, kardiovaskulära sjukdomar, störd fostertillväxt			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helda			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Innehållsförteckning

1 Inledning.....	3
2 Litteraturoversikt	4
2.1 Vaskulär morfologi och artärskleros.....	4
2.3 Presentation av VHRU-metoden.....	5
2.2 AGA, SGA och LGA	6
2.3 CIMT som surrogatmarkör för kardiovaskulär morbiditet	7
3 Avhandlingens mål.....	7
4 Material och metoder	8
4.1 Sampel.....	8
4.2 Antropometriska mått och kliniska parametrar.....	9
4.3 Vaskulär morfologi och fysiologi	10
3.4 Dataanalys.....	12
5 Resultat.....	13
5.1 Antropometri och kliniska parametrar	13
5.2 Vaskulära parametrar	15
6 Diskussion	19
Källor.....	21
Bilagor	26

1 Inledning

Störd fosterutveckling har visats vara associerad med utveckling av flera sjukdomar i vuxenlivet. Tillväxtstörning under fosterutvecklingen kan påverka uppkomsten av hjärt- och kärlsjukdomar senare i livet. (1) Förtjockade artärväggar har konstaterats ha ett samband med kardiovaskulära riskfaktorer. Speciellt halspulsåderns intima-media-tjocklek (eng. carotid intima-media thickness, CIMT) korrelerar med ökad kardiovaskulär risk och fungerar därmed som surrogatmarkör för kardiovaskulär morbiditet. (2) Flera forskningsgrupper har undersökt artärväggar hos barn och nyfödda för att kartlägga kärlmorfologin i barndomen hos olika riskpopulationer. Studierna har utförts med konventionellt ultraljud (<15 MHz ultraljudsfrekvens). Resultaten har varit motstridiga och både normala och förtjockade artärväggar har rapporterats hos barn med avvikande födelsevikt. (3-7) Senare undersökningar utförda med högresolutionsultraljud (eng. very-high resolution ultrasound, 25-55 MHz, VHRU) har visat att kärlväggens tjocklek hos nyfödda främst beror på kroppsstorleken och kan således anses vara normal vid födseln (8). Den nya VHRU-metoden är histologiskt verifierad och den förbättrade upplösningen i ultraljudsbilden erbjuder möjligheten att undersöka artärer hos små barn samt även mäta tjockleken av artärväggens tunica adventitia (9).

Denna studie är en uppföljningsstudie på barn i 5-årsåldern som tidigare undersökts i nyföddhetsstadiet. Studien ingår i SiVeLu-projektet (Sikiön verenkierron ja luuston terveystutkimus) som påbörjades år 2011. Målet med denna avhandling är att kartlägga kärlmorfologin hos barn med avvikande kroppsstorlek vid födseln och utreda hur artärerna utvecklats i förhållande till den övriga kroppsutvecklingen. Frågan är om artären följer kroppsutvecklingen efter födseln eller om man med VHRU kan se tidiga förändringar i artärväggen som tidigare rapporterats i studier utförda med konventionellt ultraljud.

2 Litteraturöversikt

2.1 Vaskulär morfologi och artärskleros

Artärväggarna består av tre lager: tunica intima, media och adventitia. Det innersta lagret, tunica intima, beklär blodkärlens insida och gränsar mot lumen. Lagret består av endotelceller, ett basalmembran samt bindväv. Under tunica intima ligger den inre elastiska laminan som skiljer tunica intima från tunica media. Tunica media består av glatta muskelceller och en varierande mängd elastiska fibrer och kollagen. Under tunica media ligger den yttre elastiska laminan som i sin tur utgör gränsen mellan tunica media och tunica adventitia. Tunica adventitia förenar blodkärllet med omgivande vävnad och består främst av kollagenfibrer och elastiska fibrer men i de största artärerna innehåller tunica adventitia även små kärl (vasa vasorum) som tillgodoser kärlväggens celler. (10, 11)

Artärskleros, eller åderförkalkning, är en globalt betydande, långsamt utvecklande sjukdom i de stora och medelstora artärerna och är den främsta bakomliggande orsaken till hjärt- och kärlsjukdomar i världen. Artärskleros innebär ansamling av fett i blodkärlsväggen, vilket leder till att blodkärlsväggarna blir tjockare och stelare med åldern. Artärskleros är en progressiv sjukdom som beror på att LDL-kolesterol ansamlas i artärväggens tunica intima och bildar så kallade fettstrimmor (eng. fatty streaks). Dessa fettstrimmor kan så småningom omvandlas till plack eller aterom som i sin tur kan orsaka obstruktioner i blodkärlen och bilda blodproppar som förhindrar normalt blodflöde. (11)

Utvecklingen av artärskleros är en livslång process som börjar i den tidiga barndomen eller till och med redan under fosterstadiet (1). Övergående ansamlingar av lipider i artärväggen har rapporterats hos obducerade spädbarn (12) och tydliga histologiska tecken på skleros har setts hos tonåringar och unga vuxna (13, 14). Longitudinella kohortstudier har vidare påvisat ett samband mellan förtjockade artärväggar, speciellt den sammanlagda tjockleken av tunica intima och tunica media (eng. intima-media thickness, IMT), och förekomsten av kardiovaskulära riskfaktorer i familjen. Dessa kardiovaskulära riskfaktorer innefattar bland annat total kolesterol, högt blodtryck, obesitet och rökning. (2, 15)

En ökad IMT behöver inte alltid bero på artärskleros. Kärlväggarna blir tjockare och stelare med åldern utan tecken på ansamling av fett, vilket kallas för diffus förtjockning. Denna diffusa

förtjockning är en adaptiv respons till den mekaniska stress som blodkärlsväggarna utsätts för. Den mekaniska stressen utgörs bland annat av variationer i blodflödet och väggspänning. IMT-mätningarna bygger främst på denna diffusa förtjockning. (16)

2.3 Presentation av VHRU-metoden

Mätningar av tjockleken på artärväggar hos barn och nyfödda har tidigare utförts med konventionellt ultraljud (5-15 MHz). Resolutionen i konventionellt ultraljud är dock inte tillräckligt bra för att få detaljerade bilder av artärväggens lager och för att undersöka mera perifera blodkärl samt blodkärl hos småbarn. (9) Vår forskningsgrupp har validerat en noninvasiv metod med högresolutionsultraljud (eng. very-high resolution ultrasound, 25-55 MHz, VHRU) för bedömning av artärväggens och dess lagars tjocklek hos nyfödda (17) och hos barn i åldrarna 0-18 år (18). Den nya VHRU-metodiken är histologiskt verifierad och den förbättrade upplösningen i ultraljudsbilden erbjuder möjligheten att undersöka mera ytliga vävnader såsom artärer hos småbarn. Metoden lämpar sig väl för mätning av intima-media-tjockleken (IMT), adventitia-tjockleken (AT) samt väggens totala tjocklek (intima-media-adventitia-tjockleken, IMAT) i muskulära och elastiska artärer. (9) Användningen av VHRU är dock begränsad eftersom högre frekvenser absorberas snabbare än låga frekvenser, vilket förhindrar undersökning av djupare strukturer (19). Vid undersökningen används därför den högsta frekvensen som kan nå artärens borte vägg utan att pressa ihop artären. En annan begränsning gäller mätningen av tunica intima. Friska medelstora blodkärl har en tunica intima på under 50 mikrometer, vilket inte kan mätas med VHRU. Denna mätning skulle kräva en högre resolution än VHRU kan erbjuda. (9)

Ultraljudsreflektioner uppstår på grund av en förändring i den akustiska impedansen mellan två medier. När ultraljudsvågen går igenom den vaskulära väggen ger den upphov till reflektioner som uppstår när den akustiska impedansen mellan väggens olika histologiska lager ökar. I friska kärl med en tunn tunica intima uppstår den första reflektionen vid gränsområdet mellan blodet (lumen) och tunica intima, den andra reflektionen vid den yttre elastiska laminan mellan tunica media och tunica adventitia och den tredje reflektionen vid gränsområdet mellan tunica adventitia och perivaskulär fettvävnad. Zonerna mellan gränsområdena har en relativt homogen akustisk impedans och är därmed ekuilucenta områden där ultraljudsvågen passerar igenom utan att ge upphov till reflektioner. Vid mätning av tjockleken på de olika lagren i en artärvägg mäter

man avståndet mellan olika gränsområden. Mätningarna görs enligt leading-edge-principen där leading edge definieras som ytan i gränsområdet som är närmare ultraljudsgivaren som ger upphov till en reflektion. Halspulsåderns kärlvägg uppvisar två reflektionsområden (s.k. double line pattern, avsaknad av reflektionen från gränsområdet mellan tunica adventitia och perivaskulära fettvävnaden) medan man i de muskulära artärerna kan se alla tre (s.k. triple line pattern). (9)

2.2 AGA, SGA och LGA

Barn med normal födelsevikt (AGA, eng. appropriate for gestational age) definieras som födelsevikt ± 2 SD (standardavvikelse, eng. standard deviation). Barn med låg födelsevikt (SGA, eng. small for gestational age) definieras som födelsevikt < -2 SD medan barn med hög födelsevikt (LGA, eng. large for gestational age) definieras som födelsevikt $> +2$ SD.

Tidigare studier har påvisat att den intrauterina miljön har en effekt på utvecklingen av olika sjukdomar i vuxenlivet. Dessa sjukdomar innefattar bland annat kranskärslssjukdomar, stroke, diabetes och hypertension. (1) Störd fostertillväxt kopplas främst ihop med sjukdomar under graviditeten, såsom preeklampsi och diabetes mellitus (1, 20). SGA-barn har visats ha en ökad risk för utveckling av kardiovaskulära sjukdomar jämfört med AGA-barn (1). Däremot har man inte funnit en liknande koppling mellan LGA-barn och kardiovaskulära riskfaktorer (21, 22).

Tidigare studier om artärväggen hos spädbarn med tillväxtstörning har rapporterat motstridiga resultat. Artärer hos SGA-barn undersökta med konventionellt ultraljud (< 15 MHz) har konstaterats vara förtjockade (3, 4) medan lumendiametern (LD) har konstaterats vara förminskad (23). Samtidigt har även artärväggar av normal tjocklek konstaterats hos SGA-barn, då väggarna undersökts histologiskt (5). Hos LGA-barn har både ökad (6) och normal (7) artärväggstjocklek rapporterats. Senare undersökningar utförda med VHRU har visat att spädbarns artärmorfologi främst förklaras av kroppsstorleken och kan således anses vara normala vid födseln (8). Mot denna bakgrund kan man konstatera att det finns ett klart behov av vidare forskning inom ämnet hos yngre barn. Frågan är i vilken ålder de tidiga förändringarna i artärväggen hos barn med avvikande kroppsstorlek vid födseln uppkommer.

2.3 CIMENT som surrogatmarkör för kardiovaskulär morbiditet

Mätning av halspulsåderns intima-media-tjocklek (CIMENT) har visat sig fungera som surrogatmarkör för kardiovaskulär morbiditet i populationsstudier hos vuxna och ungdomar (24). Även mätning av perifera artärers IMT har konstaterats fungera som en motsvarande surrogatmarkör som CIMENT (25). CIMENT-måttet har använts som riskutvärdering för kardiovaskulära sjukdomar såsom kranskärslssjukdomar, stroke och perifera artärsjukdomar (24). Resultaten är dock inkonsekventa hos barn. Tvärsnittsstudier på barn har påvisat ett samband mellan ökad CIMENT och obesitet, diabetes och metabolt syndrom (26, 27). Samtidigt har varierande resultat konstaterats hos friska barn då man undersökt sambandet mellan CIMENT och kardiovaskulära riskfaktorer (28-30). Det finns inga longitudinella studier där CIMENT skulle ha mätts från barndom till vuxen ålder, vilket gör resultaten mera svårtolkade. Därmed finns det ingen direkt evidens för att en förtjockad kärlvägg i barndomen skulle vara kopplad till en ökad kardiovaskulär mortalitet.

Det har spekulerats ifall det finns ett samband mellan avvikande födelsevikt och CIMENT. Även här har resultaten varit varierande. Barn med hög födelsevikt har visat sig ha ökad CIMENT vid 11-årsåldern medan låg födelsevikt inte har visat sig ha någon påverkan (31). Samtidigt har LGA-barn konstaterats ha normal CIMENT (7) medan SGA-barn har konstaterats ha ökad CIMENT redan vid nyföddhetsstadiet (4). Även studier på unga vuxna har påvisat en korrelation mellan låg födelsevikt och ökad CIMENT (32).

3 Avhandlingens mål

Denna studie ingår i SiVeLu-projektet (Sikiön verenkierron ja luuston terveystutkimus) som påbörjades år 2011 med undersökning av barn i nyföddhetsstadiet (8). Nu då barnen nått 5-årsåldern har vi ordnat en uppföljning för att undersöka hur artärerna utvecklats i förhållande till den övriga kroppsutvecklingen. Eftersom förtjockade artärväggar konstaterats hos tonåringar och unga vuxna med intrauterin tillväxtstörning, är hypotesen att man i denna uppföljning kunde se tidiga förändringar i artärväggen hos barn med avvikande kroppsstorlek vid födseln. Frågan är om artären följer kroppsutvecklingen efter födseln eller om en diskrepans

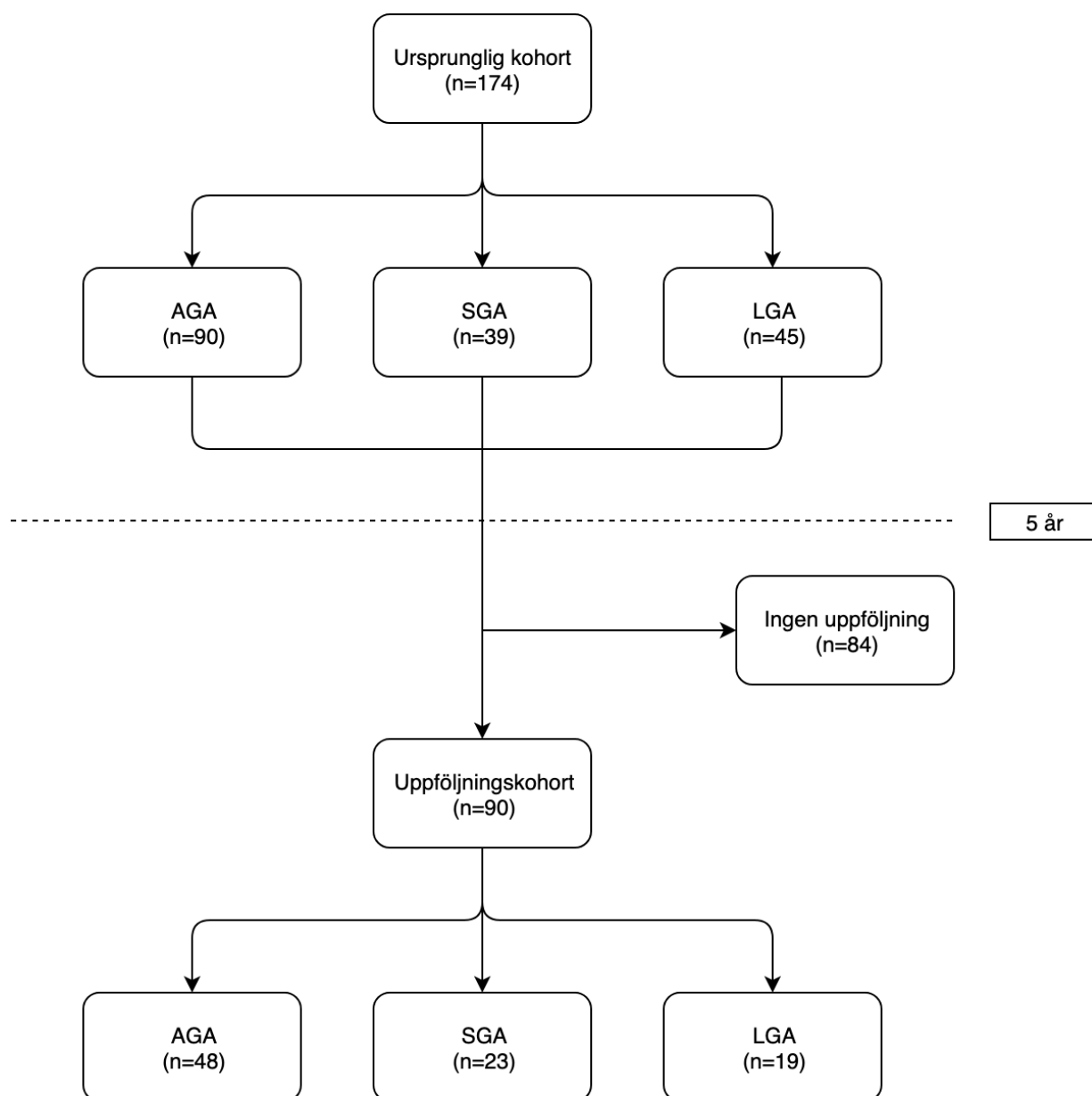
mellan kroppstillväxt och artärtillväxt, som tidigare rapporterats i studier utförda med konventionellt ultraljud, kan ses med VHRU.

4 Material och metoder

4.1 Sampel

SiVeLu-projektet är en prospektiv kohortstudie. Vår forskningsgrupp har mellan oktober 2017 och juni 2019 samlat in patientmaterial från 90 barn och deras mödrar. Medeluppföljningstiden var 5,8 år. Uppföljningen omfattade 51,7 % av de 174 familjer som rekryterats och undersökts i nyföddhetsstadiet (8). Av dessa 90 barn tillhör 48 kontrollgruppen med en normal födelsevikt (inom ± 2 SD). 39 barn tillhör SGA-gruppen som definierats som födelsevikt < -2 SD, och 19 barn representerar LGA-gruppen med födelsevikt $> +2$ SD. Ett flödesschema över studiepopulationen presenteras i figur 1.

Projektet har godkänts av HNS etiska nämnd och HUS. Informerat skriftligt samtycke erhöles från mödrarna.



Figur 1. Flödesschema över studiepopulationen.

4.2 Antropometriska mått och kliniska parametrar

Patienternas längd och vikt registrerades till närmaste 0,5 cm respektive 0,1 kg med vågen Seca 285. De antropometriska måtten registrerades till närmaste millimeter med ett måttband. Huvudomkretsen mättes vid tinningnivån. Armlängden mättes från *processus coracoideus* till radiokarpaleden och armomkretsen vid mitten av överarmen. Låromkretsen mättes vid mitten av låret. Midje- och höftomkretsen mättes vid naveln respektive *trochanter major* varefter en

midje-höftkvot beräknades genom att dividera midjeomkretsen med höftomkretsen. Kroppsytan (eng. body surface area, BSA) beräknades med hjälp av Mostellers formel (33). Z-värden för barnens längd och BMI beräknades enligt referensvärden från de senaste finska tillväxtkurvorna (34). Z-värden för barnens huvudomkrets beräknades enligt senaste finska referensvärden (35). Fettfri massan (eng. lean body mass, LBM) beräknades på basen av kön, längd, vikt, ålder och BMI Z-värde (36). Fettmassan beräknades som differensen mellan vikt och fettfri massa medan fettprocenten beräknades genom att dividera fettmassan med vikten.

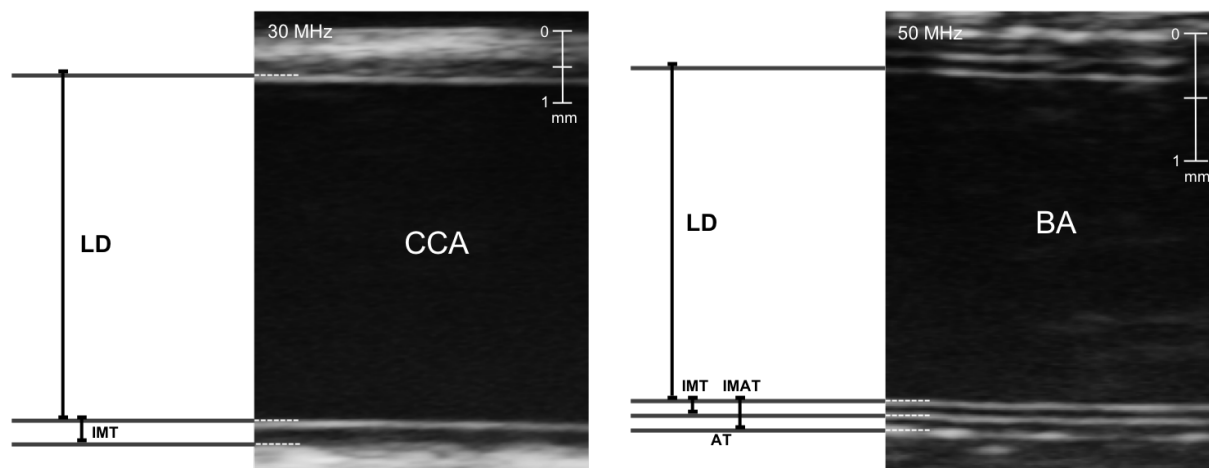
Blodtrycket bestämdes enligt NHBPEP:s (National High Blood Pressure Education Program) fjärde rapports riktlinjer (37) genom att göra tre oscillatoriska mätningar (CARESCAPE V100) i sittande ställning från högra överarmen och sedan använda medelvärdet av de två lägsta värdena. Z-värden beräknades enligt referensvärden från fjärde rapporten (37).

4.3 Vaskulär morfologi och fysiologi

Barnens *aa. carotis communis*, *brachialis*, *radialis* och *femoralis* undersöktes med VHRU som tidigare validerats för undersökning av artärer hos småbarn (18). För detta användes Vevo MD (Visualsonics, Toronto) med frekvenserna 30 och 50 MHz. *A. carotis communis* och *a. femoralis* undersöktes bilateralt medan *a. brachialis* och *a. radialis* undersöktes endast på högra sidan. *A. carotis communis* undersöktes 1 cm proximalt om *bulbus caroticus*, *a. radialis* 1 cm proximalt om *palma manus*, *a. brachialis* 3 cm proximalt om *fossa cubitalis* och *a. femoralis* vid *ligamentum inguinale* 1 cm proximalt om artärens bifurkation. Vid undersökningen användes den högsta frekvensen som kunde nå artärens bortre vägg.

Jag analyserade ultraljudsbilderna utan att jag kände till barnens övriga uppgifter. För bildanalysen användes Vevo Lab 3.1.1. Varje mätning gjordes manuellt tre gånger varefter ett medelvärde räknades ut. På halspulsådern mättes diametern av lumen (LD) i slutet av det diastoliska och systoliska skedet för bedömning av artärstelheten. För de andra kärlen (*aa. brachialis*, *radialis* och *femoralis*) mättes LD i slutet av det diastoliska skedet. Intima-media-tjockleken (IMT) och intima-media-adventitia-tjockleken (IMAT) mättes i slutet av det diastoliska skedet. Adventitia-tjockleken (AT) beräknades som differensen mellan IMAT och IMT för de muskulära artärerna (*aa. brachialis*, *radialis* och *femoralis*). Alla mätningar gjordes

enligt leading-edge-principen. Exempelbilder av artärerna och mätningarna presenteras i figur 2.



Figur 2. Exempel på ultraljudsbilder och mätningar som erhållits med högresolutionsultraljud hos barn. CCA = *arteria carotis communis*, BA = *arteria brachialis*, LD = lumendiameter, IMT = intima-media-tjocklek, IMAT = intima-media-adventitia-tjocklek, AT = adventitia-tjocklek.

Mätningarna upprepades på tio slumpvist utvalda bilder vid ett senare tillfälle av mig och av en annan erfaren observatör för att registrera intra- och interobservatör överensstämmelse. Intraobservatörens variationskoefficienter (eng. coefficients of variance, CV) för de olika kärlen låg inom intervallerna 0,7 – 2,5 % för LD, 4,0 – 6,0 % för IMT, 1,0 – 3,4 % för IMAT och 5,1 – 11,2 % för AT. Interobservatörens CV låg inom intervallerna 1,6 – 5,1 % för LD, 6,0 – 7,9 % för IMT, 2,9 – 7,0 % för IMAT och 8,1 – 15,7 % för AT. Z-värden för de vaskulära dimensionerna beräknades enligt referensvärden justerade för ålder (38).

Den lokala artärelasticiteten bedömdes genom att beräkna halspulsåderns styvhetsindex (carotid artery Beta-stiffness index, CBSI) och distensibilitetskoefficient (carotid artery distensibility coefficient, CDC) med formlerna:

$$CBSI = \frac{\ln\left(\frac{BPS}{BPD}\right)}{(CCALDS - CCALDD)/CCALDD}$$

$$CDC = 1000 \times \frac{(CCALAS - CCALAD)/CCALAD}{(BPS - BPD)}$$

där CCALAS och CCALAD är lumenarean för *a. carotis communis* i slutet av det systoliska respektive diastoliska skedet, CCALDS och CCALDD är lumendiametern för *a. carotis communis* i slutet av det systoliska respektive diastoliska skedet och BPS samt BPD är systoliskt och diastoliskt blodtryck.

3.4 Dataanalys

Alla kontinuerliga variabler testades för normalfördelning med Shapiro-Wilks test. För jämförelsen mellan grupperna användes för normalfördelade variabler envägs variansanalys (ANOVA) med Tukey HSD post-hoc analys. Icke-normalfördelade variabler jämfördes med Kruskal-Wallis test med Dunn-Bonferroni post-hoc analys. För binominala variabler användes Fisher-Freeman-Haltons test och post-hoc parvis jämförelse med Fishers exact test, Bonferroni-korrigerat. Linjära samband mellan två kontinuerliga variabler bestämdes med Pearsons korrelationskoefficient.

ANCOVA-modeller användes för att utreda den direkta effekten av en avvikande födelsevikt på vaskulära parametrar. En DAG-graf användes för att utreda potentiella confounders och mediatorer. Frågeställningen vid modellplaneringen var ifall det finns en skillnad i artär morfologin mellan grupperna som inte är relaterad till kroppsstorleken. Som potentiella mediatorer valdes ålder, kön, kroppsstorlek, adipositet och blodtryck. Ålder och kön inkluderades alltid medan adipositet och blodtryck exkluderades eftersom de inte hade en signifikant effekt. Vi identifierade moderns graviditetsdiabetes och preeklampsi som eventuella confounders och inkluderade dem i modellen ifall de hade en märkbar effekt. Modellerna byggdes med ett Bootstrap-sampel (1000 repetitioner) och validerades med studiesamplet. Data undersöktes för outliers och tydliga outliers exkluderades. Vi undersökte även eventuella interaktionseffekter. Vi gjorde ett VIF-test (variance influence factor) för att utesluta multikollinearitet med en sträng övre VIF-gräns på 2,5. Vi kontrollerade normalfördelningen och homoskedasticiteten av residualen. För dataanalysen användes Excel, SPSS 25.0, Stata MP 15.1 och GraphPad Prism 8.0.2.

5 Resultat

I studien ingick 90 barn av de 174 barn som undersökts i nyföddhetsstadiet. Av dessa 90 barn tillhörde 48 (53 %) AGA-gruppen, 23 (26 %) SGA-gruppen och 19 (21 %) LGA-gruppen. Hälften av barnen var pojkar ($n = 45$) och hälften flickor ($n = 45$). Medelåldern var 5,8 år. Bakgrundsdata för dem som fallit bort avvek inte signifikant från uppföljningskohortens bakgrundsdata.

5.1 Antropometri och kliniska parametrar

Bakgrundsdata och uppföljningsdata för barnen presenteras i tabell 1. Det var vanligare med graviditetsdiabetes hos mödrarna i LGA-gruppen jämfört med AGA-gruppen och vanligare med preeklampsi hos mödrarna i SGA-gruppen jämfört med AGA-gruppen. Det fanns ingen längdskillnad mellan LGA-gruppen och AGA-gruppen i uppföljningsskedet. Dock hade LGA-gruppen en högre vikt och större BMI, vilket reflekterar en ökad adipositet hos dem. SGA-barnen var fortfarande kortare och lättare än AGA-barnen. Barnens kroppsantropometri varierade mellan grupperna. SGA-gruppen hade en mindre huvudomkrets än AGA-gruppen medan LGA-gruppen hade en större låromkrets och överarmsomkrets än AGA-gruppen. SGA-gruppen hade en betydligt mindre fettfri massa än AGA-gruppen. Inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna i blodtrycket konstaterades.

	AGA		SGA		LGA		
n	48		23		19		
	Medelvärde; median; n	CI95; Q1-Q3; %	Medelvärde; median; n	CI95; Q1-Q3; %	Medelvärde; median; n	CI95; Q1-Q3; %	p-värde
Bakgrundsdata							
Kön (pojkar)	28	51,3 %	8	34,8 %	9	47,4 %	0,165
Graviditetsdiabetes	8	17,0 %	3	13,0 %	18***	94,7 %	<0,001
Preeklampsi	3	6,3 %	8**	34,8 %	1	5,3 %	0,003
Gestationsålder [veckor]	34,9	34,1-39,3	37,6	34,6-38,1	35,7	34,6-37,6	0,602
Födelsevikt [g]	2550	2195-3474	2005***	1479-2390	4060***	3280-4480	<0,001
Uppföljningsdata							
Ålder [år]	5,81	5,76;5,87	5,88	5,74;6,02	5,79	5,72;5,87	0,403
Kroppsvikt [kg]	20,4	19,6;21,3	18,2*	16,7;19,7	22,9*	21,2;24,7	<0,001
Längd [cm]	116,8	115,5;118,1	111,8***	109,9;113,8	117,5	115,7;119,2	<0,001
Längd Z-värde	-0,02	-0,27;0,23	-1,14***	-1,60;0,68	0,18	-0,13;0,49	<0,001
BMI [kg/m ²]	14,9	14,5;15,3	14,5	13,6;15,4	16,6**	15,5;17,6	0,001
BMI Z-värde	-0,80	-1,18;0,43	-1,38	-2,21;-0,55	0,38*	-0,12;0,89	0,001
Kroppsyta [m ²]	0,81	0,79;0,83	0,75**	0,72;0,79	0,86*	0,83;0,90	<0,001
Midje-höftkvot	0,91	0,90;0,93	0,9	0,88;0,92	0,90	0,89;0,92	0,394
Huvudomkrets [cm]	52,1	51,7;52,5	51,1*	50,4;51,7	52,7	52,1;53,3	0,001
Huvudomkrets Z-värde	-0,26	-0,54;0,03	-0,90	-1,47;-0,33	0,29	-0,18;0,75	0,002
Låromkrets [cm]	32,7	31,7;33,6	31,3	29,9;32,7	35,0*	33,8;36,3	0,001
Armlängd [cm]	36,7	36,0;37,4	35,3	34,7;36,0	36,7	35,7;37,7	0,039
Överarmsomkrets [cm]	17,8	17,4;18,3	16,9	16,2;17,7	18,9*	18,1;19,6	0,001
Fettfri massa [kg]	14,6	14,0;15,2	12,5***	11,5;13,6	15,8	15,0;16,7	<0,001
Fettmassa [kg]	5,84	5,51;6,18	5,65	5,02;6,29	7,09*	5,98;8,21	0,005
Fettprocent [%]	28,5	27,7;29,4	31,1*	29,2;32,9	30,5	28,2;32,7	0,018
Systoliskt RR [mmHg]	99,1	97,3;101,0	99,8	95,6;103,9	99,6	96,5;102,6	0,935
Systoliskt RR Z-värde	0,34	0,17;0,51	0,68	0,31;1,05	0,37	0,06;0,67	0,124
Diastoliskt RR [mmHg]	58,7	57,1;60,4	58,2	55,3;61,1	58,3	54,4;62,1	0,927
Diastoliskt RR Z-värde	0,30	0,15;0,45	0,35	0,10;0,60	0,24	-0,10;0,58	0,818
Puls [slag/min]	83,9	80,6;87,3	82,8	77,9;87,7	80,6	76,7;84,5	0,522

Tabell 1. Bakgrundsdata och uppföljningsdata för barnen. AGA = normal födelsevikt, SGA = låg födelsevikt, LGA = hög födelsevikt, RR = blodtryck, CI95 = konfidensintervall, Q1;Q3 = kvartilavstånd. Signifikanta resultat av Tukey HSD, Dunn-Bonferroni och Fishers exact test har markerats med *, ** och *** som motsvarar ett p-värde på <0,05, <0,005 och <0,001.

5.2 Vaskulära parametrar

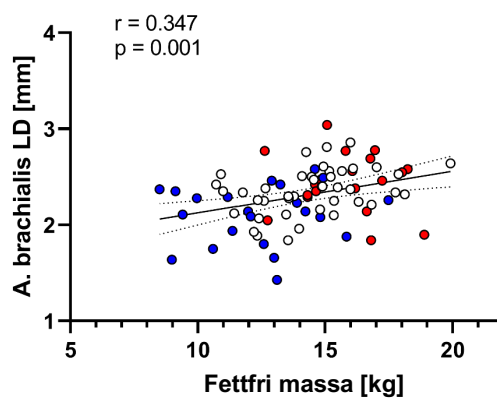
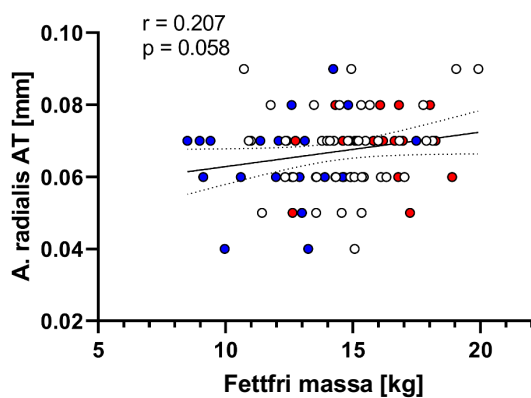
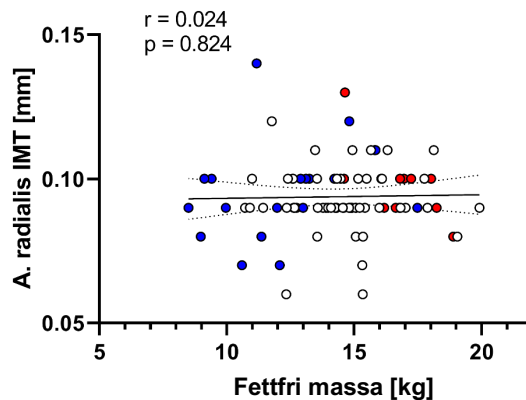
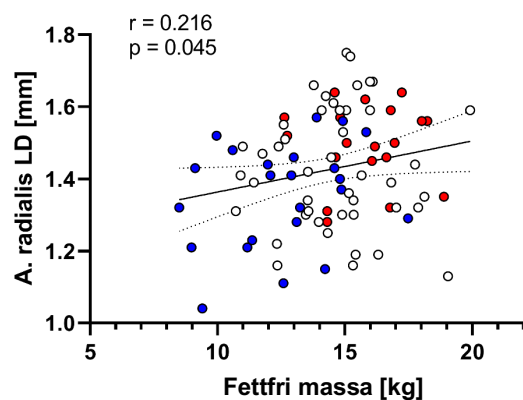
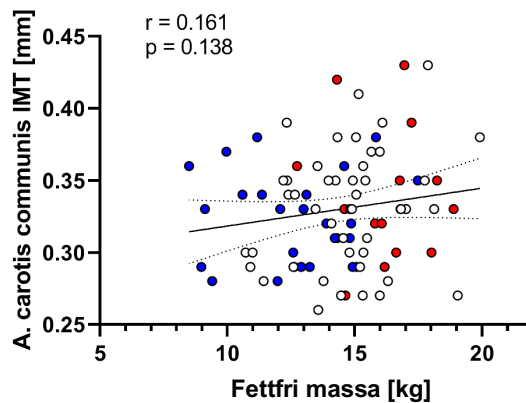
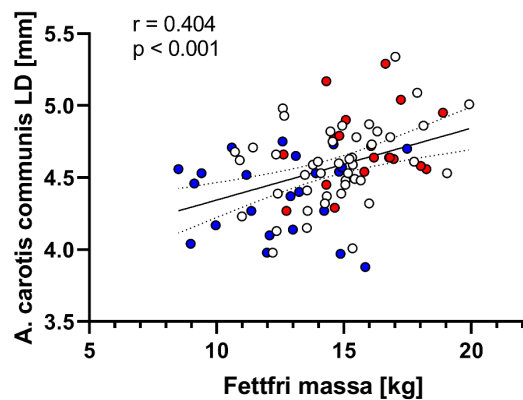
Vaskulära dimensioner och funktionsparametrar för de olika grupperna presenteras i tabell 2. Inga signifikanta skillnader konstaterades mellan LGA-gruppen och AGA-gruppen. Däremot uppvisade SGA-gruppen betydligt lägre värden än AGA-gruppen för flera vaskulära dimensioner. *A. carotis communis* LD var mindre hos SGA-gruppen jämfört med AGA-gruppen. Även *aa. brachialis* och *femoralis* LD var mindre hos SGA-gruppen. Däremot var skillnaderna i kärlväggarnas tjocklek inte lika tydliga. Varken halspulsåderns styvhetsindex och distensibilitetskoefficient eller *a. radialis* vaskulära dimensioner skiljde sig statistiskt signifikant mellan grupperna.

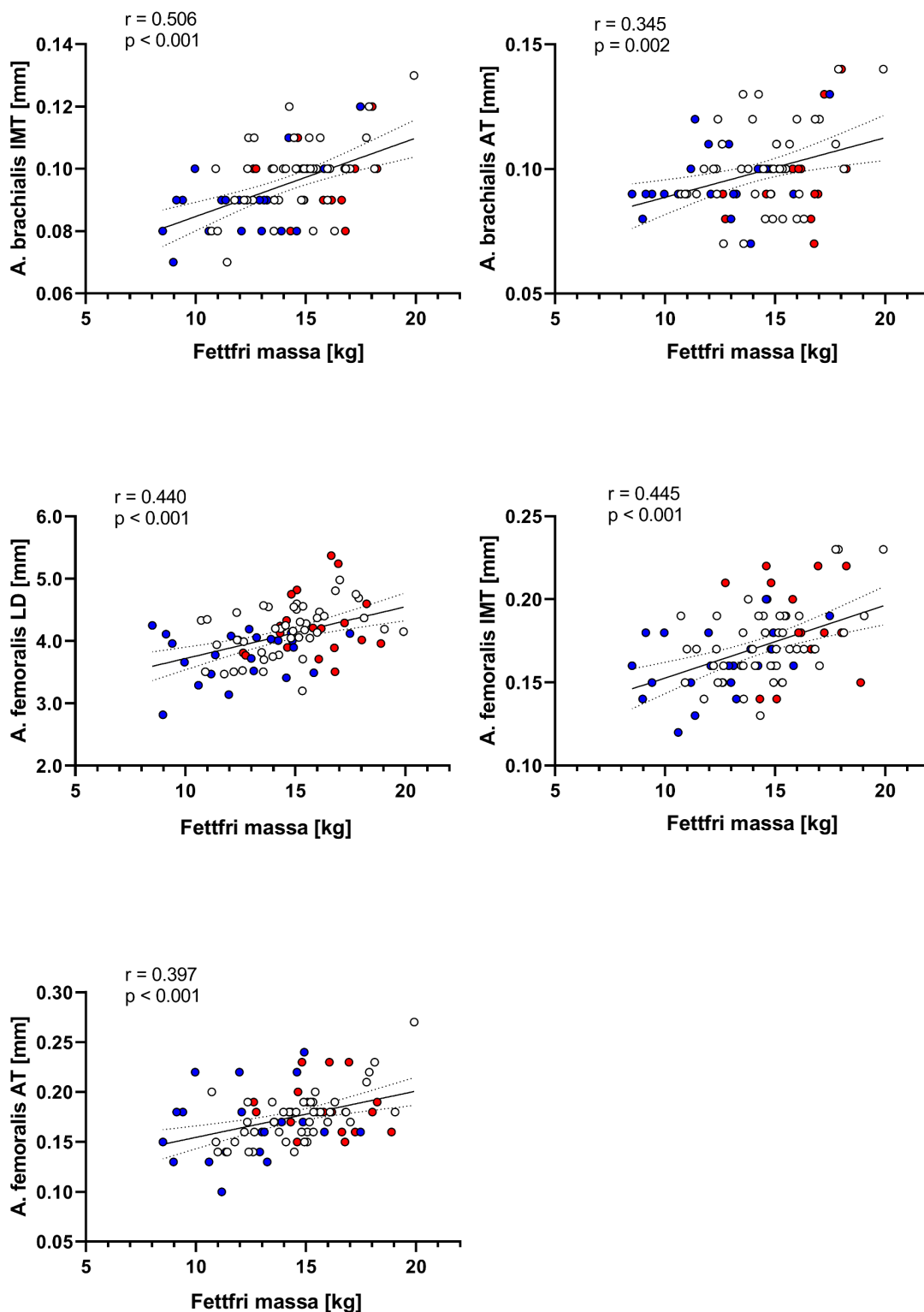
Förhållandet mellan vaskulära dimensioner och fettfri massa hos de olika grupperna presenteras i figur 3. Alla artärers LD korrelerade med fettfri massan. En tydlig korrelation sågs även mellan tjockleken på *aa. brachialis* och *femoralis* kärlväggar och fettfri massan. *A. carotis communis* IMT samt tjockleken på *a. radialis* kärlvägg korrelerade inte med fettfri massan.

ANCOVA-modeller användes för att utreda den direkta effekten av en avvikande födelsevikt på vaskulära dimensioner. De signifikanta modellerna presenteras i bilagorna 1-9. Modellen kunde inte signifikant förutspå *a. carotis communis* IMT, *a. carotis communis* elasticitet eller *a. radialis* AT. För de flesta vaskulära dimensioner försvann skillnaden mellan grupperna efter justering för kön, ålder och fettfri massa, med undantag av *aa. radialis*, *brachialis* och *femoralis* LD (SGA-AGA: $\beta = -114,4 \mu\text{m}$, $p = 0,010$; $\beta = -180,2 \mu\text{m}$, $p = 0,021$; $\beta = -247,4 \mu\text{m}$, $p = 0,036$) där det fortfarande förekom en signifikant skillnad mellan SGA- och AGA-gruppen. Fettfri massan var associerad med de flesta vaskulära dimensionerna. Huvudomkretsen var associerad med *a. carotis communis* LD ($\beta = 66,7 \mu\text{m}/\text{cm}$, $p = 0,002$). I modellen för *a. radialis* LD inkluderades moderns preeklampsi eftersom vi såg tecken på en confounding effekt. Även armlängd inkluderades i modellen eftersom den korrelerade bättre med kärlets lumendiameter än vad fettfri massan gjorde. Moderns bakgrundsfaktorer hade ingen signifikant effekt på de vaskulära dimensionerna.

Vaskulär dimension	AGA		SGA		LGA		p-värde
	Medelvärde	CI95	Medelvärde	CI95	Medelvärde	CI95	
N	48		23		19		
A. carotis communis							
LD [mm]	4,59	4,51;4,67	4,38*	4,27;4,50	4,71	4,58;4,84	0,001
LD-Z	-0,18	-0,38;0,12	-0,72 *	-1,02;-0,42	0,12	-0,18;0,43	<0,001
IMT [mm]	0,33	0,32;0,34	0,33	0,31;0,34	0,33	0,31;0,35	0,820
IMT-Z	-0,39	-0,65;-0,14	-0,51	-0,80;-0,22	-0,39	-0,80;0,02	0,833
CDC [%/10 mm Hg]	13,03	12,22;13,84	12,43	11,05;13,80	12,17	10,71;13,64	0,571
CBSI	2,38	2,20;2,55	2,48	2,23;2,74	2,63	2,26;3,00	0,353
A. radialis							
LD [mm]	1,43	1,38;1,48	1,36	1,29;1,42	1,49	1,44;1,55	0,014
LD-Z	0,03	-0,20;0,26	-0,33	-0,65;-0,01	0,34	0,10;0,58	0,012
IMT [mm]	0,09	0,09;0,10	0,09	0,09;0,10	0,09	0,09;0,10	0,679
IMT-Z	0,20	-0,09;0,48	0,31	-0,10;0,72	0,44	0,07;0,80	0,622
AT [mm]	0,07	0,06;0,07	0,07	0,06;0,07	0,07	0,06;0,07	0,876
AT-Z	-0,32	-0,58;-0,05	-0,44	-0,87;-0,01	-0,36	-0,75;0,02	0,878
A. brachialis							
LD [mm]	2,36	2,28;2,43	2,12**	1,99;2,25	2,44	2,28;2,59	0,001
LD-Z	0,48	0,26;0,70	-0,30**	-0,76;0,16	0,71	0,27;1,15	<0,001
IMT [mm]	0,10	0,09;0,10	0,09*	0,08;0,09	0,10	0,09;0,10	0,033
IMT-Z	-0,05	-0,29;0,19	-0,60*	-0,93;-0,26	-0,11	-0,44;0,23	0,019
AT [mm]	0,10	0,09;0,11	0,10	0,09;0,10	0,10	0,09;0,11	0,526
AT-Z	-1,07	-1,41;-0,74	-1,32	-1,68;-0,96	-1,22	-1,67;-0,77	0,606
	Median	Q1;Q3	Median	Q1;Q3	Median	Q1;Q3	p-värde
A. femoralis							
LD [mm]	4,19	3,91;4,46	3,92**	3,48;4,09	4,20	3,89;4,60	0,001
LD-Z	-0,41	-0,87;-0,07	-0,10**	1,76;0,65	-0,47	-1,02;-0,11	0,001
IMT [mm]	0,17	0,16;0,19	0,16	0,15;0,18	0,18	0,15;0,21	0,064
IMT-Z	-0,01	-0,39;0,56	-0,20	-0,79;0,23	0,31	-0,60;1,17	0,057
AT [mm]	0,17	0,16;0,19	0,16	0,14;0,18	0,18	0,16;0,19	0,081
AT-Z	-0,53	-0,85;-0,25	-0,75	-1,36;-0,40	-0,39	-0,70;-0,20	0,083

Tabell 2. Vaskulära dimensioner och funktionsparametrar. AGA = normal födelsevikt, SGA = låg födelsevikt, LGA = hög födelsevikt, LD = lumendiameter, IMT = intima-media-tjocklek, AT = adventitia-tjocklek, CDC = distensibilitetskoefficient, CBSI = styvhetsindex, Z = Z-värde, CI95 = 95 % konfidensintervall, Q1;Q3 = kvartilavstånd. Signifikanta resultat av Tukey HSD och Dunn-Bonferroni har markerats med *, ** och *** som motsvarar ett p-värde på <0,05, <0,005 och <0,001.





Figur 3. *Aa. carotis communis, radialis, brachialis* och *femoralis* lumendiameter (LD), intima-media-tjocklek (IMT) och adventitia-tjocklek (AT) i förhållande till fettfri massa hos barn med normal födelsevikt (vit), låg födelsevikt (blå) och hög födelsevikt (röd). r = Pearsons korrelationskoefficient, p = signifikansnivå.

6 Diskussion

Syftet med denna studie var att undersöka effekten av en avvikande födelsevikt på vaskulär morfologi hos barn i förskoleåldern. Resultaten visade att den största prediktorn för vaskulära dimensioner är fettfri massa, vilket tyder på att variationer i vaskulär morfologi främst är relaterat till kroppstillväxt. Detta överensstämmer med den tidigare studien som gjordes då barnen var nyfödda, där det också konstaterades att artärernas morfologi är relaterad till kroppsstorlek vid födseln (8). Däremot korrelerade *a. carotis communis* IMT inte med fettfri massan fastän den i nyföddhetsstadiet korrelerade med kroppsytan. Skillnaden i fettfri massan mellan LGA- och AGA-gruppen hade försvunnit, vilket är förenligt med att det inte heller finns någon skillnad i artärstorleken mellan grupperna. SGA-barnen var däremot fortfarande mindre och har därmed mindre artärer. Inga könsskillnader i de vaskulära dimensionerna konstaterades med undantag av *a. radialis* IMT och *a. brachialis* LD och IMT. Åldern hade ingen tydlig effekt på de vaskulära dimensionerna, vilket kan förklaras av studiens snäva åldersspektrum. Z-värdena för de flesta vaskulära dimensionerna var negativa, vilket innebär att vårt sampel i allmänhet hade mindre kärl jämfört med referensen.

Våra resultat är överensstämmande med tidigare studier som påvisat en korrelation mellan vaskulära dimensioner och kroppsstorlek hos 6-åringar med undantag av *a. carotis communis* IMT (39). En liknande korrelation har konstaterats då man jämfört barn födda som prematurer med barn födda med normal födelsevikt (40). En tydlig storleksskillnad, som främst berodde på fettfri massa, konstaterades mellan SGA- och LGA-barnen, vilket överensstämmer med tidigare resultat (41). Eftersom vi inte såg förtjockade artärväggar hos SGA- eller LGA-barn står våra resultat i kontrast till tidigare studier som rapporterat en ökad artärväggstjocklek hos SGA-barn (3, 4) och LGA-barn (6). Dock är våra resultat inte fullständigt jämförbara med dessa tidigare resultat eftersom man i dem bara undersökt aortan eller *a. carotis communis* och inte *aa. brachialis, radialis* eller *femoralis*. Däremot överensstämmer våra resultat med tidigare histologiska studier på SGA-barn (5) och studier på LGA-barn (7) där artärväggar av normal tjocklek konstaterats.

En av studiens begränsningar är den relativt lilla sampelstorleken. Dock är samplet väl beskrivet med en stor mängd bakgrundsinformation och många olika vaskulära parametrar. Dessutom gav en post-hoc styrkeanalys en statistisk styrka på 0,8 för att detektera en skillnad på 15 % i *a. carotis* IMT mellan grupperna med en signifikansnivå på 0,05. En annan begränsning är att

data gällande uppmätt fettfri massa inte fanns tillgängligt och att vi därmed måste använda oss av kalkylerad fettfri massa. Vi kunde dock påvisa en tydlig korrelation mellan den kalkylerade och uppmätta fettfria massan hos den delen av samplet där uppmätt fettfri massa var tillgängligt. Eftersom många av barnen i AGA-gruppen var födda som prematurer representerar kontrollgruppen inte helt och hållet normalpopulationen. Dessutom hade studien en relativt kort uppföljningstid och ger således inte bevis för ifall en avvikande födelsevikt har en effekt på utvecklingen av kardiovaskulära sjukdomar på sikt.

Sammanfattningsvis visar resultaten att vaskulär tillväxt och morfologi i artärväggen hos barn i 5-årsåldern främst förklaras av kroppstillväxt. Inga tecken på avvikande kärlmorfologi hos barn med avvikande kroppsstorlek vid födseln kunde påvisas. Därmed vore det intressant med fortsatt uppföljning för att utreda hur artärerna utvecklas i förhållande till den övriga kroppsutvecklingen och i vilken ålder tidiga förändringar i artärväggen kan ses hos barn med avvikande födelsevikt och med beaktande av kardiovaskulära riskfaktorer i familjen.

Källor

- (1) Barker DJP. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition* 1997;13(9):807-813.
- (2) Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001 December 04;104(23):2815-2819.
- (3) Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac Function and Arterial Biophysical Properties in Small for Gestational Age Infants: Postnatal Manifestations of Fetal Programming. *J Pediatr* 2013;163(5):1296-1300.
- (4) Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Bijmens B, Gratacos E. Aortic and carotid intima-media thickness in term small-for-gestational-age newborns and relationship with prenatal signs of severity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(6):625-631.
- (5) Pesonen E, Johnsson J, Berg A. Intimal thickness of the coronary arteries in low-birthweight infants. *Acta Paediatrica* 2006;95(10):1234-1238.
- (6) Akcakus M, Koklu E, Baykan A, Yikilmaz A, Coskun A, Gunes T, et al. Macrosomic newborns of diabetic mothers are associated with increased aortic intima-media thickness and lipid concentrations. *Horm Res* 2007;67(6):277-283.
- (7) Atabek ME, Cagan HH, Selver Eklioglu B, Oran B. Absence of increase in carotid artery intima-media thickness in infants of diabetic mothers. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(3):144-148.
- (8) Olander RF, Sundholm JK, Ojala TH, Sture A, Taisto S. Neonatal Arterial Morphology Is Related to Body Size in Abnormal Human Fetal Growth. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2016;9(9):e004657.
- (9) Sarkola T, Redington A, Keeley F, Bradley T, Jaeggi E. Transcutaneous very-high-resolution ultrasound to quantify arterial wall layers of muscular and elastic arteries: Validation of a method. *Atherosclerosis* 2010;212(2):516-523.

- (10) Kölliker A. Of The Blood Vessels: Arteries. In: Busk G, Huxley T, editors. *Manual of Human Histology*. 2nd ed. London: The Sydenham Society; 1854. p. 294-301.
- (11) Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 9th edition. Elsevier: Canada; 2013. Chapter 9, Blood vessels; p. 327-363.
- (12) Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000 November 01;72(5 Suppl):1306S.
- (13) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998 June 04;338(23):1650-1656.
- (14) McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 March 01;20(3):836-845.
- (15) Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290(17):2277-2283.
- (16) Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85(1):391-405.
- (17) Sundholm JKM, Olander RFW, Ojala TH, Andersson S, Sarkola T. Feasibility and precision of transcutaneous very-high resolution ultrasound for quantification of arterial structures in human neonates – Comparison with conventional high resolution vascular ultrasound imaging. *Atherosclerosis* 2015;239(2):523-527.
- (18) Sarkola T, Slorach C, Hui W, Bradley TJ, Redington AN, Jaeggi E. Transcutaneous very-high resolution ultrasound for the quantification of carotid arterial intima-media thickness in children – Feasibility and comparison with conventional high resolution vascular ultrasound imaging. *Atherosclerosis* 2012;224(1):102-107.

- (19) Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in US. Radiographics 2003;23(4):1019-1033.
- (20) Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1996;175(5):1365-1370.
- (21) Stuart A, Amer-Wählin I, Persson J, Källen K. Long-term cardiovascular risk in relation to birth weight and exposure to maternal diabetes mellitus. International Journal of Cardiology 2013;168(3):2653-2657.
- (22) Gunnarsdottir I, Birgisdottir BE, Thorsdottir I, Gudnason V, Benediktsson R. Size at birth and coronary artery disease in a population with high birth weight. Am J Clin Nutr 2002;76(6):1290-1294.
- (23) Mitchell P, Liew G, Rochtchina E, Wang JJ, Robaei D, Cheung N, Wong TY. Evidence of arteriolar narrowing in low-birthweight children. Circulation. 2008;118(5):518–524.
- (24) Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc of Echocardiogr 2008;21(2):93-111.
- (25) Eklund C, Friberg P, Gan LM. High-resolution radial artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in patients with suspected coronary artery disease--comparison with common carotid artery intima-media thickness. Atherosclerosis 2012(1):118-123.
- (26) Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth With Obesity and Obesity-Related Type 2 Diabetes Mellitus Demonstrate Abnormalities in Carotid Structure and Function. Circulation 2009;119(22):2913-2919.
- (27) Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Carotid artery wall hypertrophy in children with metabolic syndrome. J Hum Hypertens 2008;22:83–88.
- (28) Baroncini LA, Sylvestre Lde C, Pecoits Filho R. Assessment of intima-media thickness in healthy children aged 1–15 years. Arq Bras Cardiol 2016;106:327–332.

- (29) Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004;19(4):189-195.
- (30) Yang XZ, Liu Y, Mi J. et al. Pre-clinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media thickness and the risk factors in children. *Chin Med J*. 2007;120(5):359–362.
- (31) Dratva J, Breton CV, Hodis HN, Mack WJ, Salam MT, Zemp E, et al. Birth Weight and Carotid Artery Intima-Media Thickness. *J Pediatr* 2013;162(5):90-911.e2.
- (32) Hovi P, Turanlahti M, Strang-Karlsson S, Wehkalampi K, Järvenpää A, Eriksson JG, et al. Intima-Media Thickness and Flow-Mediated Dilatation in the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults. *Pediatrics* 2011;127(2):e304.
- (33) R.D. Mosteller. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098.
- (34) Saari A, Sankilampi U, Hannila M, Kiviniemi V, Kesseli K, Dunkel L. New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. *Ann Med* 2011;43(3):235-248.
- (35) Karvonen M, Hannila M, Saari A, Dunkel L. New Finnish reference for head circumference from birth to 7 years. *Ann Med* 2012;44(4):369-374.
- (36) Foster BJ, Platt RW, Zemel BS. Development and Validation of a Predictive Equation for Lean Body Mass in Children and Adolescents. *Ann Hum Biol* 2012;39(3):171-182.
- (37) The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
- (38) Sarkola T, Manlhiot C, Slorach C, Bradley TJ, Hui W, Mertens L, Redington A, Jaeggi E. Evolution of the Arterial Structure and Function From Infancy to Adolescence Is related to Anthropometric and Blood Pressure Changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(10):2516-2524.
- (39) Sundholm JKM, Litwin L, Rönö K, Koivusalo SB, Eriksson JG, Sarkola T. Maternal obesity and gestational diabetes: Impact on arterial wall layer thickness and stiffness in early childhood - RADIEL study six-year follow-up. *Atherosclerosis* 2019;284:237-244.

(40) Mohlkert L, Hallberg J, Broberg O, Hellström M, Pegelow Halvorsen C, Sjöberg G, et al. Preterm arteries in childhood: dimensions, intima-media thickness, and elasticity of the aorta, coronaries, and carotids in 6-y-old children born extremely preterm. *Pediatr Res* 2016;81(2):299-306.

(41) Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Maurer KR, Davis WW. Muscularity and Fatness of Infants and Young Children Born Small- or Large-for-Gestational-Age. *Pediatrics* 1998;102(5):e60.

Bilagor

Beroende variabel	n	R²	Modellens p-värde
A. carotis communis lumendiameter [µm]	85	0,34	<0,001
Oberoende variabler	β	CI95	p-värde
<i>Konstant</i>	-447,9	-2840,0;1944,2	0,710
Grupp			
1. AGA	-	-	-
2. SGA	-98,8	-237,0;39,4	0,159
3. LGA	100,4	-35,3;236,1	0,145
Ålder [år]	259,9	13,1;506,8	0,039
Kön [0 = flicka, 1 = pojke]	82,8	-27,1;192,7	0,138
Huvudomkrets [cm]	66,7	25,4;108,0	0,002

Bilaga 1. ANCOVA-modell över effekterna av barns bakgrundsp parametrar på vaskulära dimensioner. Samplet omfattar 90 barn i 5-årsåldern som är indelade i tre grupper enligt kroppsstorlek vid födseln. AGA = normal födelsevikt, SGA = låg födelsevikt, LGA = hög födelsevikt, CI95 = 95 % konfidensintervall.

Beroende variabel	n	R²	Modellens p-värde
A. radialis lumendiameter [μm]	85	0,17	0,022
Oberoende variabler	β	CI95	p-värde
<i>Konstant</i>	1606,6	638,9;2574,4	0,001
Grupp			
1. AGA	-	-	-
2. SGA	-114,4	-201,2;-27,6	0,010
3. LGA	50,8	-30,6;132,3	0,218
Ålder [år]	-59,3	-206,3;87,6	0,424
Kön [0 = flicka, 1 = pojke]	-36,9	-107,0;33,2	0,298
Armlängd [cm]	5,3	-11,0;21,5	0,519
Preeklampsi [0 = nej, 1 = ja]	84,0	-27,2;195,3	0,137

Bilaga 2. Se bilaga 1 för bildtext.

Beroende variabel	n	R²	Modellens p-värde
A. radialis intima-media-tjocklek [μm]	87	0,13	0,041
Oberoende variabler	β	CI95	p-värde
<i>Konstant</i>	18,2	-47,4;83,7	0,583
Grupp			
1. AGA	-	-	-
2. SGA	2,3	-4,2;8,9	0,478
3. LGA	4,1	-2,4;10,6	0,210
Ålder [år]	12,6	1,3;23,9	0,030
Kön [0 = flicka, 1 = pojke]	6,4	1,3;11,5	0,015
Fettfri massa [kg]	-0,2	-1,5;1,0	0,699

Bilaga 3. Se bilaga 1 för bildtext.

Beroende variabel	n	R²	Modellens p-värde
A. brachialis lumendiameter [µm]	83	0.25	<0,001
Oberoende variabler	β	CI95	p-värde
<i>Konstant</i>	1199,4	-320,8;2719,7	0,120
Grupp			
1. AGA	-	-	-
2. SGA	-180,2	-332,2;-28,2	0,021
3. LGA	81,3	-73,8;236,3	0,300
Ålder [år]	144,8	-118,6;408,1	0,277
Kön [0 = flicka, 1 = pojke]	128,4	6,7;250,1	0,039
Fettfri massa [kg]	16,4	-12,6;45,5	0,263

Bilaga 4. Se bilaga 1 för bildtext.

Beroende variabel	n	R²	Modellens p-värde
A. brachialis intima-media-tjocklek [µm]	82	0,30	<0,001
Oberoende variabler	β	CI95	p-värde
<i>Konstant</i>	54,0	-6,5;114,5	0,079
Grupp			
1. AGA	-	-	-
2. SGA	-2,7	-8,7;3,2	0,363
3. LGA	-3,6	-9,7;2,6	0,251
Ålder [år]	1,4	-9,1;11,8	0,796
Kön [0 = flicka, 1 = pojke]	4,9	0,0;9,7	0,050
Fettfri massa [kg]	2,2	1,1;3,4	<0,001

Bilaga 5. Se bilaga 1 för bildtext.

Beroende variabel	n	R²	Modellens p-värde
A. brachialis adventitia-tjocklek [μm]	81	0,14	0,043
Oberoende variabler	β	CI95	p-värde
<i>Konstant</i>	71,3	-21,1;163,7	0,129
Grupp			
1. AGA	-	-	-
2. SGA	1,1	-8,2;10,4	0,808
3. LGA	-6,4	-15,8;2,9	0,175
Ålder [år]	-2,100	-18,1;13,9	0,794
Kön [0 = flicka, 1 = pojke]	0,8	-6,6;8,2	0,834
Fettfri massa [kg]	2,8	1,0;4,6	0,003

Bilaga 6. Se bilaga 1 för bildtext.

Beroende variabel	n	R²	Modellens p-värde
A. femoralis lumendiameter [μm]	87	0,25	<0,001
Oberoende variabler	β	CI95	p-värde
<i>Konstant</i>	3006,0	733,8;5278,2	0,010
Grupp			
1. AGA	-	-	-
2. SGA	-247,4	-477,7;-17,1	0,036
3. LGA	27,5	-200,9;255,9	0,811
Ålder [år]	44,8	-350,4;440,0	0,822
Kön [0 = flicka, 1 = pojke]	49,2	-130,6;229,0	0,588
Fettfri massa [kg]	59,0	16,3;101,7	0,007

Bilaga 7. Se bilaga 1 för bildtext.

Beroende variabel	n	R²	Modellens p-värde
A. femoralis intima-media-tjocklek [μm]	87	0,21	0,001
Oberoende variabler	β	CI95	p-värde
<i>Konstant</i>	41,3	-81,2;163,7	0,504
Grupp			
1. AGA	-	-	-
2. SGA	-4,0	-16,4;8,4	0,527
3. LGA	4,100	-8,2;16,4	0,509
Ålder [år]	13,300	-8,0;34,6	0,217
Kön [0 = flicka, 1 = pojke]	-1,68	-11,4;8,0	0,731
Fettfri massa [kg]	3,7	1,4;6,0	0,002

Bilaga 8. Se bilaga 1 för bildtext.

Beroende variabel	n	R²	Modellens p-värde
A. femoralis adventitia-tjocklek [μm]	86	0,14	0,029
Oberoende variabler	β	CI95	p-värde
<i>Konstant</i>	18,5	-125,3;162,4	0,798
Grupp			
1. AGA	-	-	-
2. SGA	-1,2	-15,7;13,2	0,865
3. LGA	6,1	-8,3;20,6	0,402
Ålder [år]	18,6	-6,2;43,5	0,140
Kön [0 = flicka, 1 = pojke]	0,1	-11,2;11,4	0,987
Fettfri massa [kg]	3,2	0,4;6,0	0,024

Bilaga 9. Se bilaga 1 för bildtext.